



Степанов Ю.М.<sup>1</sup>, Філіппова О.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

## Морфологічні основи оцінки стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту

For cite: *Hastroenterolohiya*. 2017;51:196-204. doi: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112636

**Резюме. Мета.** Вивчення гістопатологічних особливостей стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу печінки (ФП) при жировій хворобі печінки (ЖХП) неалкогольної етіології та встановлення наявності взаємозалежності між ступенем стеатозу печінки, гістологічними маркерами фіброзу та збільшенням показників індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів з неалкогольним стеатозом печінки (НАСП) і неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у поєднанні з ожирінням (ОЖ) та патологією біліарного тракту. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 70 хворих з неалкогольною ЖХП (НАЖХП), у тому числі: 48 хворих із НАСП у поєднанні з ОЖ (1 група), 22 хворі із НАСГ з ОЖ (2 група). Залежно від ступеня збільшення ІМТ кожна з груп хворих із НАСП і НАСГ та супутнім ОЖ була розподілена на три підгрупи: з ІМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> — надлишкова маса тіла (НМТ); з ІМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> — ОЖ I ступеня; з ІМТ 35–39,9 кг/м<sup>2</sup> — ОЖ II ступеня. В гістологічній діагностиці НАСП/НАСГ, а також для визначення стадії ФП використовували критерії METAVIR і BRUNT. **Результати.** Виявлено залежність вираженості стеатозу печінки у хворих із різними клінічними формами ЖХП від ІМТ, що було підтверджено і результатами кореляційного аналізу: при НАСП —  $r_s = 0,798$  ( $p < 0,001$ ), при НАСГ —  $r_s = 0,678$  ( $p < 0,001$ ). При збільшенні ІМТ у хворих поглиблюються фібротичні процеси з наявністю F0 стадії при НМТ у хворих із НАСП до F3 стадії при ОЖ II ступеня у пацієнтів з НАСГ. Коефіцієнти кореляції між ІМТ і стадією ФП при НАСП дорівнюють  $r_s = 0,464$  ( $p < 0,001$ ), при НАСГ —  $r_s = 0,759$  ( $p < 0,001$ ). **Висновки.** У більшості випадків НАСП (58,3 %) та НАСГ (45,4 %) було встановлено макровезикулярний стеатоз. У хворих із НАСП частіше спостерігалися F1 та F2 стадії фіброзу (50,0 %), у той час як у пацієнтів з НАСГ частіше були зареєстровані F2 та F3 стадії фіброзу (77,3 %). При коморбідному перебігу НАЖХП характерним є змішаний тип ФП.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки; стеатоз; стеатогепатит; фіброз печінки; ожиріння; пункційна біопсія печінки

### Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) розглядається в рамках печінкового компонента метаболічного синдрому й асоційована з абдомінальним ожирінням (ОЖ), інсулінорезистентністю, дисліпідемією [7–10]. Підвищення індексу маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м<sup>2</sup> у 95–100 % випадків супроводжується розвитком стеатозу печінки і в 20–47 % — розвитком неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [12]. Спектр клініко-морфологічних захворювань, що вкладаються у поняття

жирової хвороби печінки (ЖХП), сягає від стеатозу печінки, стеатогепатиту до фіброзу печінки (ФП), цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). НАЖХП займає важливе місце в структурі не лише гастроентерологічної, але і загальнотерапевтичної патології в цілому [4].

Розвиток НАЖХП на тлі ожиріння і біліарної патології поглиблює розлад морфологічних параметрів, тому своєчасне розпізнавання стеатозу, запобігання його трансформації в стеатогепатит, який може прогресувати

з формуванням фіброзу та ЦП, призводить до печінково-клітинної недостатності та навіть до ГЦК, є однією з актуальних медико-соціальних проблем [4, 13].

На сьогодні діагностика хронічних дифузних захворювань печінки в умовах терапевтичного або гастроентерологічного стаціонару являє певні труднощі. Так, наприклад, при НАЖХП у 70 % пацієнтів відсутні відхилення в лабораторних аналізах [10, 13]. Морфологічна діагностика займає лідируючі позиції при встановленні діагнозу ЖХП різної етіології. Оскільки печінкові тести неспецифічні та не завжди корелюють з гістологічними змінами (ушкодження, запалення, фіброз), біопсія печінки, точніше її адекватна оцінка, посідає центральне місце в діагностиці ЖХП і визначенні ефективності терапевтичної дії. У наш час біопсія печінки є методом підтвердження або спростування стеатозу й залишається золотим стандартом для визначення гістологічної активності НАЖХП і ступеня фіброзу [5].

Отже, наявні морфологічні критерії дозволяють діагностувати НАЖХП і проводити диференціальну діагностику з іншими дифузними ураженнями печінки. Незважаючи на численні дослідження при НАЖХП, не до кінця залишаються з'ясованими процеси формування різних типів ФП за наявності коморбідної патології, морфологічна характеристика змін печінки на тлі ожиріння та патології біліарного тракту (БТ).

**Мета дослідження** — вивчення гістопатологічних особливостей стеатозу, стеатогепатиту та ФП при ЖХП неалкогольної етіології, встановлення наявності взаємозалежності між ступенем стеатозу печінки, гістологічними маркерами фіброзу та збільшенням показників ІМТ у пацієнтів з неалкогольним стеатозом печінки (НАСП) і НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

## Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 70 хворих із НАЖХП, у тому числі: 48 хворих із НАСП у поєднанні з ОЖ (1 група), 22 хворі із НАСГ з ОЖ (2 група). Усі пацієнти мали супутню патологію з боку БТ: хронічний некалькульозний холецистит, хронічний калькульозний холецистит; також були хворі після лапароскопічної холецистектомії. Серед хворих було 14 (20,0 %) чоловіків та 56 (80,0 %) жінок. Середній вік пацієнтів —  $(53,3 \pm 1,28)$  року.

Діагноз НАЖХП, ОЖ і патології БТ встановлено згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (2013) WGO Global Guideline Obesity [11], стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р., уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» [1, 2], МКХ-10. Хворі, залучені в дослідження, не зловживали алкоголем (споживання < 50 г етанолу/тиждень для чоловіків, < 30 г етанолу/тиждень для жінок протягом останнього року). В обстежених осіб не виявлено сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, аутоімунних та спадкових захворювань печінки.

ІМТ визначали за формулою Кетле. Залежно від ступеня збільшення ІМТ кожна з груп хворих із НАСП

( $n = 48$ ), НАСГ ( $n = 22$ ) і супутнім ОЖ була розподілена на три підгрупи: з ІМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> — надлишкова маса тіла (НМТ); з ІМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> — ОЖ I ступеня; з ІМТ 35–39,9 кг/м<sup>2</sup> — ОЖ II ступеня.

Пункційна біопсія проводилась двома способами: інтраопераційна (під час проведення хірургічного лікування калькульозного холециститу — лапароскопічної холецистектомії) і черезшкірна пункційна трепан-біопсія печінки (ЧПТБП) у хворих, яким оперативне лікування не проводилось. ЧПТБП виконувалась спеціальними голками MAGNUM за допомогою загальноприйнятої методики, що полягає в аспірації матеріалу шляхом проколу печінки в дев'ятому або десятому міжребер'ях справа між передньою і середньою аксілярними лініями, в місці найбільшої печінкової тупості. Одноразово у кожного пацієнта були взяті 3 біоптати з різних зон печінки (V, VII сегменти). ЧПТБП виконували під безперервним ультразвуковим контролем, під місцевою анестезією, голкою MAGNUM розміром 16G × 20 см. Після втручання здійснювався динамічний ультразвуковий контроль упродовж 48 годин.

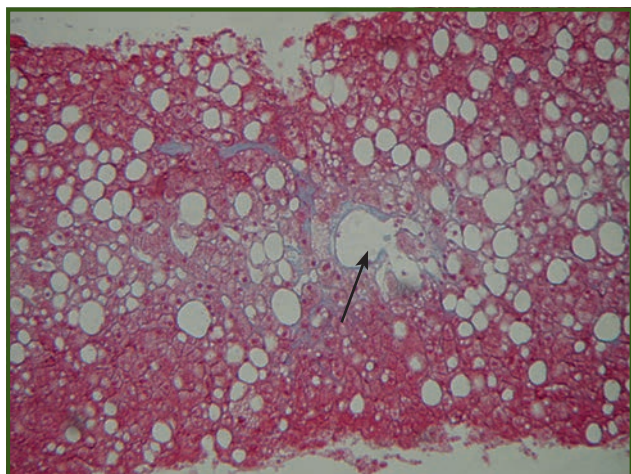
Матеріал фіксували в рідині Буена протягом доби при кімнатній температурі. Потім його проводили в ряді спиртів висхідної міцності через суміш спирту і хлороформу, парафінову «кашу», поміщали в парафін. Тонкі гістологічні зрізи завтовшки 5 мкм отримували за допомогою роторного мікротома. Для гістологічного дослідження зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином за методикою Маллорі — Слінченка [3]. Стан гістоструктури печінки оцінювали напівкількісно в системі ступенів (0 — відсутня; 1 — незначна, 3–5 %; 2 — помірна; 3 — виражена, 60–100 %), тип холестазу, ступінь хронічного запалення, ступінь білкової та жирової дистрофії. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа «Люам-ІІ2».

У гістологічній діагностиці НАСП/НАСГ, а також для визначення стадії ФП використовували критерії METAVIR і BRUNT [6, 14]. У діагностиці стеатозу печінки виділяли макровезикулярну, мікроевезикулярну та змішану форми. Виразеність стеатозу визначали за охопленням стеатозом частин печінкових часточок: легкий стеатоз (частина перивенулярної зони), помірний стеатоз (вся перивенулярна зона) і виражений (охоплює дві або три зони печінкових часточок).

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму Statistica 6.1®. Для порівняння відносних показників у всіх підгрупах використовували критерій  $\chi^2$ -квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ) і точний критерій Фішера. Для оцінки взаємозв'язку між ознаками проводився кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ).

## Результати та обговорення

Згідно з отриманими результатами, серед обстежених хворих на НАСП (табл. 1), що розвинувся на тлі ОЖ і патології БТ, встановлені ознаки жирової дистрофії гепатоцитів: у 28 (58,3 %) — макровезикулярного типу (рис. 1), у 9 (18,8 %) хворих — мікроевезикулярного,



**Рисунок 1 — Неалкогольний стеатоз печінки. Макровезикулярний стеатоз навколо центральної вени частки печінки (вказано стрілкою). Забарвлення за Маллорі в модифікації М.З. Слінченка.  $\times 100$**

в 11 (22,9 %) — змішаного типу, що переважно локалізувалася в зоні 3 (за Rappoport).

У більшості випадків НАСГ — 10 (45,4 %) — було встановлено макровезикулярний стеатоз (табл. 1, рис. 1), переважно у зоні 3 (центролобулярно), який характеризувався наявністю великих поодиноких ліпідних крапель, «пустих» вакуолей у цитоплазмі гепатоцитів зі зсувом ядра до периферії клітини.

З однаковою частотою спостерігали мікроевезикулярний стеатоз — у 6 хворих (27,3 %), при якому в гепатоцитах виявляли безліч дрібних ліпідних крапель із центральним розташуванням ядра, та змішаний — у 6 хворих (27,3 %). Із частотою 72,7 % у 16 хворих при НАСГ виявляли тільця Mallory (аморфні еозинофільні скупчення гіаліну, що свідчать про виражену активність патологічного процесу в печінці). Спостерігалася лімфоїдна — у 19 (86,4 %) — або лейкоцитарна — в 11 хворих (50,0 %) — вогнищева інфільтрація навколо гепатоцитів. НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ характеризувався наявністю фокальних центролобулярних некрозів — у 10 (45,5 %). Виявлялися перипортальні ступінчасті — у 14 (63,6 %) — або мостоподібні — у 9 хворих (40,9 %) — портоцентральні некрози гепатоцитів.

Застосування гістологічної класифікації НАСГ Е. Brunt [6] дало можливість оцінити ступінь ураження гепатоцитів стеатозом (табл. 1). Зокрема, I ступінь

стеатозу (м'який), при якому уражено до 33 % гепатоцитів, був встановлений у 25 (52,1 %) пацієнтів із НАСП та лише у 2 (9,1 %) хворих із НАСГ ( $p < 0,001$ ). II ступінь ураження стеатозом — помірний (від 33 до 66 % площі), спостерігався у 10 (20,8 %) хворих із НАСП та 13 (59,1 %) хворих із НАСГ ( $p < 0,05$  між групами), III ступінь — виражений, було зареєстровано у 13 (27,1 %) хворих із НАСП та 7 (31,8 %) хворих із НАСГ.

За результатами кореляційного аналізу було підтверджено вищевказані припущення про те, що різні клінічні форми НАЖХП, а саме НАСП і НАСГ, призводять до формування різних ступенів стеатозу печінки ( $r_s = 0,288$ ;  $p < 0,05$ ). Так, при НАСП частіше спостерігався м'який ступінь стеатозу, а при НАСГ — помірний.

Згідно з класифікацією Е. Brunt, розрізняють три ступені гістологічної активності НАСГ. Ступінь 1 (м'який) передбачає поширення стеатозу до 66 %, наявність поодиноких гепатоцитів із балонною дистрофією (переважно в зоні 3), центролобулярну інфільтрацію нейтрофілами та лімфоцитами з відсутнім або м'яким портальним запаленням. Ступеню 1 (за Е. Brunt) відповідала гістологічна картина у 4 (18,2 %) хворих із НАСГ. Ступінь 2 (помірний) передбачає стеатоз будь-якого ступеня з істотною жировою та білковою дистрофією зони 3, внутрішньочасточковою та портальною поліморфноклітинною інфільтрацією від м'якого до помірного ступеня, перичелюлярним, перисинусоїдальним фіброзом зони 3. Ступеню 2 за класифікацією Е. Brunt відповідала гістологічна картина у 13 (59,1 %) хворих із НАСГ. Ступінь 3 (тяжкий) характеризується наявністю панацинарного стеатозу, балонної дистрофії гепатоцитів, внутрішньочасточкового запалення з поліморфноклітинною інфільтрацією та помірного ступеня запалення портальних трактів. Така гістологічна картина спостерігалася у 5 (22,7 %) хворих із НАСГ.

Проведений порівняльний аналіз результатів морфологічного дослідження біоптатів печінки у хворих із НАЖХП залежно від стадії процесу, типу та ступеня стеатозу дозволив у подальшому виявити залежність ступенів стеатозу печінки від параметрів ІМТ (табл. 2).

Так, у пацієнтів із НАСП і НМТ спостерігався лише I ступінь стеатозу печінки — у 17 (100 %) порівняно з 7 (43,8 %) хворими на ОЖ I ст. ( $p < 0,001$ ) та 1 (6,7 %) хворим на ОЖ II ст. ( $p < 0,001$ ). Водночас III ступінь стеатозу був у більшій частині хворих на ОЖ II ст. —

**Таблиця 1 — Морфологічні типи стеатозу печінки у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від стадії захворювання (абс./%)**

Група	Тип стеатозу печінки			Ступінь стеатозу печінки		
	макроевезикулярний	мікроевезикулярний	змішаний	м'який, $\leq 33$ %	помірний, $> 33-66$ %	виражений, $> 66$ %
НАСП, n = 48	28/58,3	9/18,8	11/22,9	25/52,1	10/20,8	13/27,1
НАСГ, n = 22	10/45,4	6/27,3	6/27,3	2/9,1**	13/59,1*	7/31,8
$p_{\chi^2}$ між групами	0,580			$< 0,001$		

**Примітки:** \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$  порівняно з відповідним показником у групі НАСП;  $p_{\chi^2}$  — рівень значущості відмінностей розподілу показників у цілому між групами НАСП і НАСГ (за критерієм  $\chi^2$ -квадрат).



11 (73,3 %) ( $p < 0,001$  порівняно з відповідними підгрупами хворих на НМТ і ОЖ І ст.). Слід зазначити, що при НАСГ за наявності ОЖ II ст. переважав виражений стеатоз — у 6 (66,7 %) хворих, а при супутньому ОЖ І ст. у більшості хворих (80 %) виявлявся помірний стеатоз. М'який стеатоз у хворих із НАСГ і НМТ реєструвався лише в 2 (25 %) випадках ( $p < 0,001$  порівняно з відповідною підгрупою пацієнтів з НАСП).

Пряму залежність вираженості стеатозу печінки у хворих із різними клінічними формами ЖХП від ІМТ підтверджено і результатами кореляційного аналізу: при НАСП —  $r_s = 0,798$  ( $p < 0,001$ ), при НАСГ —  $r_s = 0,678$  ( $p < 0,001$ ).

Аналіз результатів гістопатологічного дослідження формування ФП у хворих із НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ виявив (рис. 2), що фіброз першої стадії (F1) за E. Brunt та згідно з METAVIR спостерігався у 19 (39,6 %) пацієнтів з НАСП та у 5 (22,7 %) з НАСГ ( $p > 0,05$ ). Друга стадія фіброзу (F2) фіксувалася у 24 (50,0 %) хворих із НАСП та у 7 (31,8 %) із НАСГ ( $p > 0,05$ ). F3 стадія фіброзу виявлялася лише в групі хво-

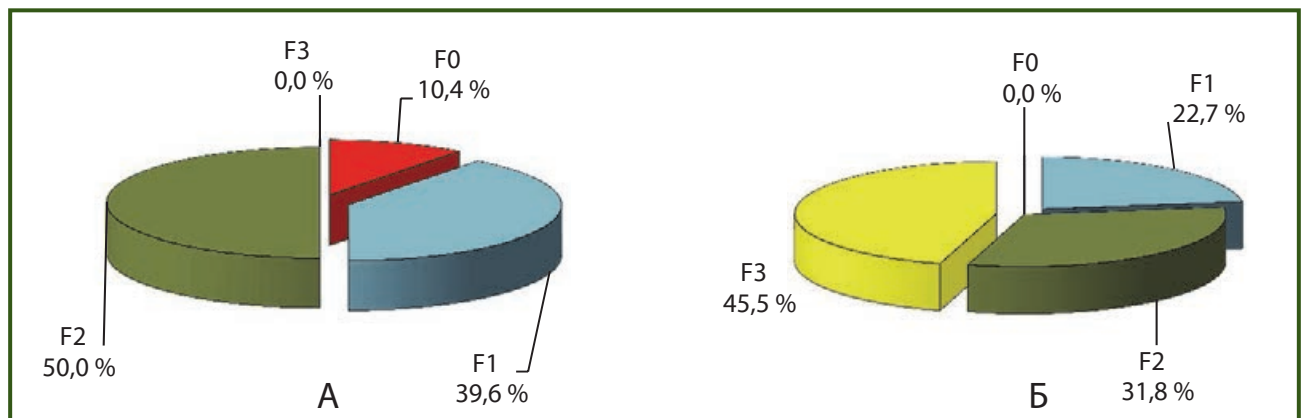
рих із НАСГ — у 10 (45,5 %) ( $p < 0,001$ ). Водночас у хворих із НАСП на тлі ожиріння у 5 (10,4 %) випадках реєстрували нульову стадію фіброзу. Таким чином, у хворих із НАСП частіше спостерігалася F1 та F2 стадії фіброзу (50,0 %), у той час як у пацієнтів з НАСГ частіше були зареєстровані F2 та F3 стадії фіброзу (77,3 %) ( $p < 0,05$  між групами НАСП і НАСГ). Про наявність помірного взаємозв'язку між стадією ФП і клінічними формами НАЖХП свідчить і вірогідний коефіцієнт кореляції —  $r_s = 0,452$  ( $p < 0,001$ ). F4 стадію у цього контингенту осіб виявлено не було.

Аналізуючи особливості фібротичних змін у печінці хворих із НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ, а саме їх локалізацію та поширеність, авторами було встановлено наявність усіх видів фіброзу, притаманних хронічним дифузним захворюванням печінки, однак вони зустрічалися з різною частотою та ступенем вираженості (рис. 3). Встановлено, що серед хворих із НАЖХП фіброз навколо гепатоцитів (перичелюлярний) спостерігався у 34 (70,8 %) пацієнтів з НАСП (рис. 4) та у 18 (81,8 %) випадках при НАСГ ( $p > 0,05$  між групами).

**Таблиця 2 — Розподіл хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від стадії захворювання, ступеня стеатозу печінки та ІМТ (абс./%)**

Форма ЖХП	Ступінь стеатозу печінки	НАЖХП, n = 70		
		ІМТ (25–29,9 кг/м <sup>2</sup> ) НМТ	ІМТ (30–34,9 кг/м <sup>2</sup> ) ОЖ І ст.	ІМТ (35–39,9 кг/м <sup>2</sup> ) ОЖ II ст.
НАСП, n = 48	n	17	16	15
	I	17/100	7/43,8***	1/6,7****
	II	–	7/43,8**	3/20,0
	III	–	2/12,5	11/73,3****
НАСГ, n = 22	n	8	5	9
	I	2/25	–	–
	II	6/75	4/80	3/33,3
	III	–	1/20	6/66,7**
p <sub>χ<sup>2</sup></sub> між групами		< 0,001	0,193	0,596

**Примітки:** \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  порівняно з відповідною групою хворих із НМТ; " —  $p < 0,05$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,001$  порівняно з відповідною групою хворих із ОЖ І ст.; p<sub>χ<sup>2</sup></sub> — рівень значущості відмінностей розподілу показників між групами НАСП і НАСГ (за критерієм χ<sup>2</sup>-квадрат).



**Рисунок 2 — Розподіл хворих із НАСП (А) і НАСГ (Б) залежно від стадії фіброзу**

Характерною особливістю фіброзу при НАЖХП є первинний розвиток перивенулярного фіброзу зони гепатоцитів, який виявлявся як на ранніх стадіях НАЖХП, а саме у хворих із НАСП — у 23 (47,9 %), так і при прогресуванні захворювання у хворих із НАСГ (рис. 5) — у 13 (59,1 %).

При формуванні надмірного синтезу позаклітинного матриксу та відкладенні його у просторі Діссе у хворих із НАЖХП розвивається перисинусоїдальний тип фіброзу, який ми спостерігали приблизно з однаковою частотою у 16 (33,3 %) хворих із НАСП та у 7 (31,8 %) хворих із НАСГ. Відповідно до класифікації Е. Brunt, різний ступінь розвитку перичелюлярного, перивену-

лярного та перисинусоїдального фіброзу характерний для F1 стадії фіброзу при НАЖХП. Перехід до F2 стадії асоційований із приєднанням до зазначених типів фіброзу перипортального та/або портального фіброзу, що частіше відзначались у хворих із НАСГ, ніж у хворих із НАСП. Так, частота перипортального фіброзу при НАСГ (77,3 %) у 2,2 раза перевищувала таку при НАСП (35,4 %) з  $p < 0,001$ , а портальний фіброз при НАСГ (рис. 5) виявлявся у 1,4 раза частіше — у 15 (68,2 %), ніж при НАСП — у 23 (47,9 %). Мостоподібний тип фіброзу, що виявляється при переході до F3 стадії фібротичних змін, у нашому дослідженні також спостерігався частіше у хворих із НАСГ — у 9 (40,9 %) проти 4 (8,3 %) хворих

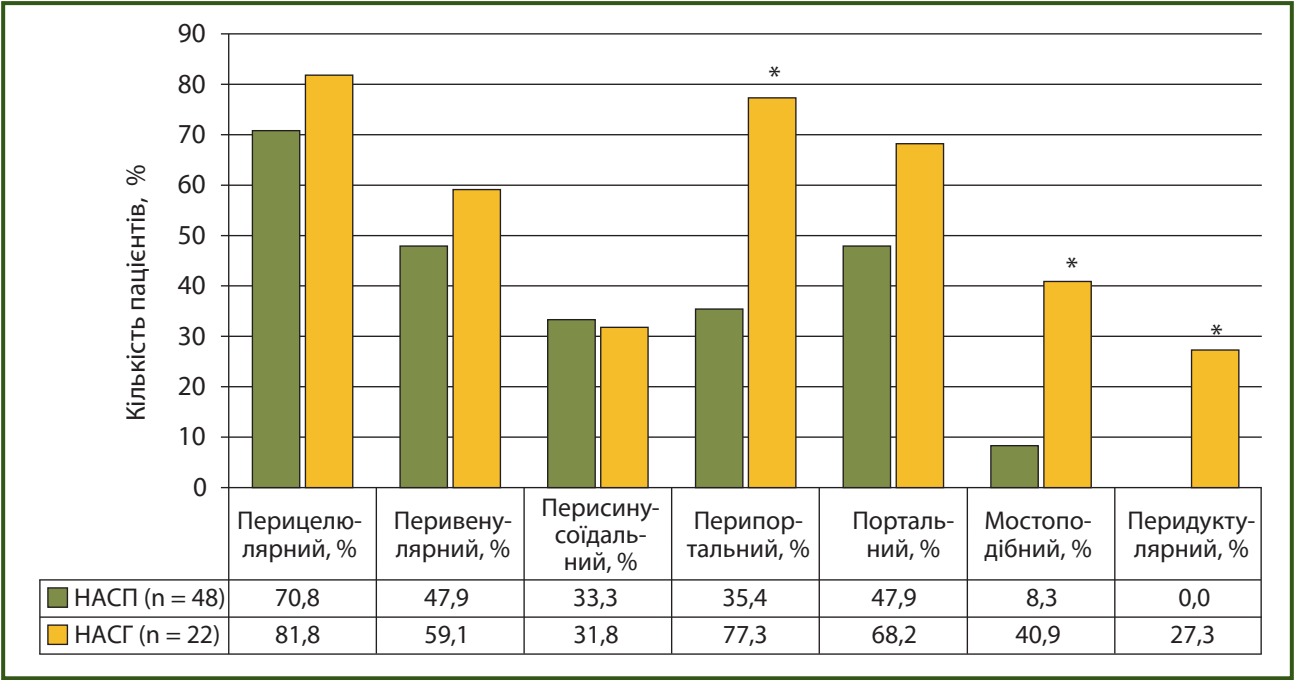


Рисунок 3 — Частота реєстрації різних видів ФП у хворих із НАЖХП залежно від стадії захворювання: \* —  $p < 0,001$  порівняно з показником у групі НАСП

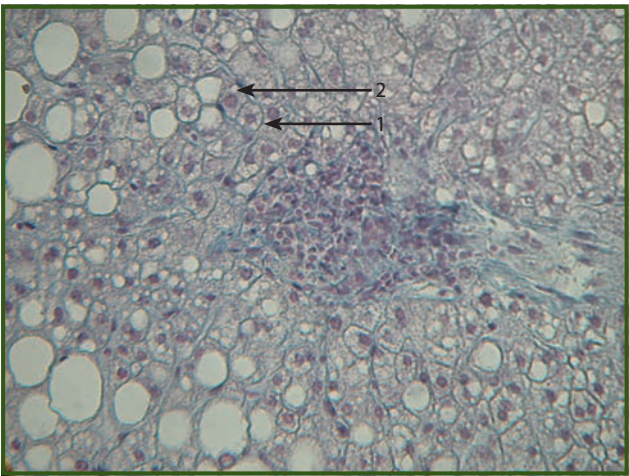


Рисунок 4 — Неалкогольний макровезикулярний стеатоз печінки. Перичелюлярний фіброз (1) та фіброз навколо синусоїдів часток печінки (2). Забарвлення за Маллорі в модифікації М.З. Слінченка.  $\times 200$

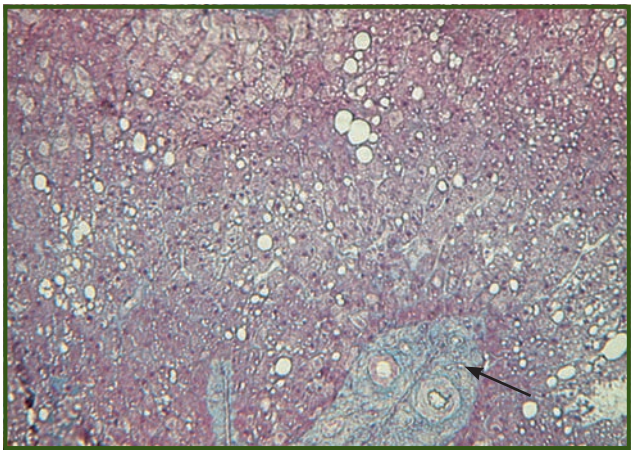


Рисунок 5 — Неалкогольний стеатогепатит. Макро-, мікроезикалярний стеатоз печінки. Портальний (вказано стрілкою), перивенулярний фіброз і фіброз навколо жовчної протоки портального тракту. Забарвлення за Маллорі в модифікації М.З. Слінченка.  $\times 100$

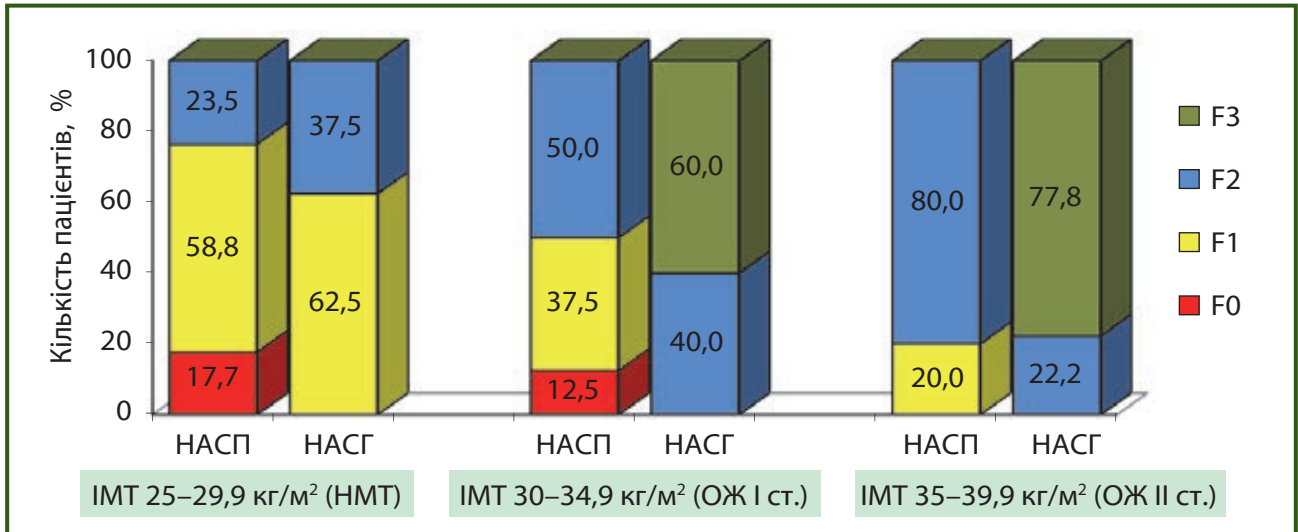


Рисунок 6 — Розподіл хворих із НАСП і НАСГ залежно від стадії ФП та ІМТ

із НАСП ( $p < 0,001$ ). Слід відзначити, що такий тип фіброзу печінки, за даними літератури [14], в основному спостерігається при різних хронічних гепатитах і сприяє ускладненому кровопостачанню тканин печінки. Із вищевикладеного зрозуміло, що у хворих із НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ найчастіше зустрічається змішаний тип фібротичних змін. Водночас у 6 (27,3 %) хворих із НАСГ був зареєстрований перидуктулярний тип фіброзу ( $p < 0,001$  порівняно з групою НАСП), який характеризується розростанням фіброзної тканини навколо жовчних каналців.

Таким чином, у хворих із НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ було встановлено фіброз печінки змішаного типу з переважанням перипортального, портального, мостоподібного та перидуктулярного фіброзу в групі пацієнтів з НАСГ і порівнянню частотою перичелюлярного, перивенулярного та перисинуoidalного фіброзу при НАСП та НАСГ.

Істотну роль у прогресуванні досліджуваної коморбідної патології відіграє збільшення параметрів ІМТ, тому нами в подальшому було проведено аналіз розподілу хворих залежно від стадії фіброзу та ІМТ (рис. 6).

Згідно з отриманими даними, у пацієнтів з НАСП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ при наявності НМТ частіше спостерігалася F1 стадія ФП — у 10 (58,8 %) хворих, у той час як при ОЖ I ст. та ОЖ II ст. переважала F2 стадія фібротичних змін — у 8 (50,0 %) і 12 (80,0 %) випадках відповідно.

На відміну від групи НАСП у пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ (рис. 6) стадія F0 не виявлялася зовсім. Для хворих із НМТ була здебільшого характерна F1 стадія ФП — у 5 (62,5 %), а при наявності ОЖ I та ОЖ II ступеня — F3 стадія фібротичних змін — у 3 (60,0 %) та 7 (77,8 %) випадках відповідно ( $p < 0,01$  і  $p < 0,001$  порівняно з відповідними показниками у групі НАСП).

Отже, при збільшенні параметрів ІМТ у хворих досліджуваних груп поглиблюються фібротичні процеси з наявністю F0 стадії при НМТ у хворих із НАСП до F3

стадії при ОЖ II ст. у пацієнтів з НАСГ. Означені закономірності підтверджені результатами кореляційного аналізу: коефіцієнти кореляції між ІМТ і стадією ФП дорівнюють при НАСП —  $r_s = 0,464$  ( $p < 0,001$ ), при НАСГ —  $r_s = 0,759$  ( $p < 0,001$ ).

Результати проведених досліджень свідчать про необхідність аналізу структури фібротичних змін за локалізацією та поширеністю у хворих із НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ залежно від параметрів ІМТ (табл. 3).

У табл. 3 наведені дані пацієнтів з НАСП, у яких перипортальний і портальний ФП вірогідно частіше спостерігався при супутньому ОЖ II ст. — у 8 (53,3 %) та 12 (80,0 %) відповідно, ніж у хворих із НМТ (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ). Водночас мостоподібний фіброз виявлявся лише у 4 (26,7 %) пацієнтів з ОЖ II ст. при  $p < 0,05$  щодо хворих із НМТ та ОЖ I ст. Отримані дані, ймовірно, свідчать, що при збільшенні ІМТ поглиблюються фібротичні зміни у печінці від перичелюлярного та перисинуoidalного ФП, що, згідно з класифікацією E. Brunt, виявляються при F1 стадії ФП, до портального та мостоподібного фіброзу при F3 стадії у хворих з ОЖ II ст.

Пряма залежність формування перипортальних, портальних і мостоподібних фібротичних змін у печінці хворих із НАСП від ІМТ підтверджена і даними кореляційного аналізу —  $r_s = 0,360$  ( $p < 0,05$ ),  $r_s = 0,509$  ( $p < 0,001$ ) і  $r_s = 0,381$  ( $p < 0,01$ ) відповідно.

Проведений розподіл ФП за локалізацією та поширеністю у хворих із НАСГ залежно від ІМТ демонструє аналогічний напрямок змін (табл. 4). Зокрема, мостоподібний ФП і поява перидуктулярного ФП виявлялися в більшості випадків — 7 (77,8 %) та 5 (55,6 %) відповідно, при наявності ОЖ II ст. щодо пацієнтів з НМТ та ОЖ I ст. (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,01$ ).

За результатами кореляційного аналізу було підтверджено вказані вище припущення про те, що підвищення ІМТ у хворих із НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ призводить до різного поглиблення фібротичних змін у печінці, а саме формування мостоподібного фіброзу



( $r_s = 0,694$ ;  $p < 0,001$ ) та появи перидуктулярного фіброзу ( $r_s = 0,439$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, у хворих із НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ встановлено наявність фібротичних змін у печінковій тканині вже на етапі розвитку стеатозу печінки. При НАСП переважають F1 та F2 стадії ФП, при НАСГ — F2 та F3 стадії. При збільшенні параметрів ІМТ серед хворих досліджуваних груп поглиблюються фібротичні процеси з наявністю F0 стадії при НМТ у хворих із НАСП до F3 стадії при ОЖ II ст. у пацієнтів з НАСГ. При коморбідному перебігу НАЖХП характерним є змішаний тип фіброзу з первинним розвитком перичелюлярного, перисинусоїдального, перивенулярного фіброзу та розвитком при подальшому прогресуванні портального, мостоподібного та в деяких випадках перидуктулярного типу ФП за наявності супутнього ОЖ II ст. у пацієнтів з НАСГ.

Узагальнені патоморфологічні параметри НАСП і НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ наведені у табл. 5.

Аналізуючи отримані дані, автори виявили, що за коморбідного перебігу НАЖХП у хворих із НАСГ, який розвинувся на тлі ОЖ і БП, основними складовими

можна вважати більш виражений стеатоз ( $p > 0,05$ ), наявність некрозів з вираженою більшістю ступінчастих некрозів ( $p < 0,001$ ), змішаний фіброз з переважанням перигепатоцелюлярного ( $p > 0,05$ ), перивенулярного ( $p > 0,05$ ), портального ( $p > 0,05$ ) і перипортального ( $p < 0,001$ ) типів, з появою мостоподібного ( $p < 0,001$ ) та перидуктулярного типів ( $p < 0,001$ ), наявність тілець Mallory ( $p < 0,001$ ) на тлі лімфо- та лейкоцитарної інфільтрації ( $p < 0,001$ ) портальних трактів, вогнищ некрозу з наявністю цитоплазматичного холестазу ( $p < 0,001$ ), що значно відрізняє цих пацієнтів від хворих із коморбідним перебігом НАСП.

Висновки

- 1. У більшості випадків НАСП (58,3 %) та НАСГ (45,4 %) було встановлено макровезикулярний стеатоз. Різні клінічні форми НАЖХП, а саме НАСП і НАСГ, призводять до формування різних ступенів стеатозу печінки ( $r_s = 0,288$ ;  $p < 0,05$ ), зокрема, при НАСП частіше спостерігався м'який ступінь стеатозу (52,1 %), а при НАСГ — помірний (59,1 %).
- 2. Виявлено пряму залежність вираженості стеатозу печінки у хворих із різними клінічними формами ЖХП

Таблиця 3 — Структура фіброзу печінки за локалізацією та поширеністю у хворих із НАСП залежно від ІМТ (абс./%)

Вид фіброзу	НАСП, n = 48			
	ІМТ (25–29,9 кг/м²) НМТ, n = 17	ІМТ (30–34,9 кг/м²) ОЖ I ст., n = 16	ІМТ (35–39,9 кг/м²) ОЖ II ст., n = 15	p <sub>заг.</sub> залежно від ІМТ
Перичелюлярний	13/76,5	9/56,3	12/80	0,284
Перивенулярний	7/41,2	9/56,3	7/46,7	0,682
Перисинусоїдальний	5/29,4	7/43,8	4/26,7	0,549
Перипортальний	2/11,8	7/43,8*	8/53,3*	0,034
Портальний	3/17,6	8/50*	12/80**	0,002
Мостоподібний	–	–	4/26,7**	0,008

Примітки: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$  порівняно з відповідною групою хворих із НМТ; " —  $p < 0,05$  порівняно з відповідною групою хворих з ОЖ I ст.; p<sub>заг.</sub> — рівень значущості відмінностей показників між групами з різним ІМТ у цілому за критерієм хі-квадрат.

Таблиця 4 — Структура фіброзу печінки за локалізацією та поширеністю у хворих із НАСГ залежно від ІМТ (абс./%)

Вид фіброзу	НАСГ, n = 22			
	ІМТ (25–29,9 кг/м²) НМТ, n = 8	ІМТ (30–34,9 кг/м²) ОЖ I ст., n = 5	ІМТ (35–39,9 кг/м²) ОЖ II ст., n = 9	p <sub>заг.</sub> залежно від ІМТ
Перичелюлярний	6/75	5/100	7/77,8	0,482
Перивенулярний	6/75	3/60	4/44,4	0,441
Перисинусоїдальний	3/37,5	2/40	2/22,2	0,721
Перипортальний	5/62,5	4/80	8/88,9	0,426
Портальний	3/37,5	5/100	7/77,8	0,045
Мостоподібний	–	2/40	7/77,8**	0,005
Перидуктулярний	1/12,5	–	5/55,6"	0,041

Примітки: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  порівняно з відповідною групою хворих з НМТ; " —  $p < 0,05$  порівняно з відповідною групою хворих з ОЖ I ст.; p<sub>заг.</sub> — рівень значущості відмінностей показників між групами з різним ІМТ у цілому за критерієм хі-квадрат.

**Таблиця 5 — Морфологічні параметри неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням та патологією біліарного тракту (абс./%)**

Морфологічні параметри	НАСП (n = 48)	НАСГ (n = 22)	p між групами	r <sub>s</sub>
Виражений стеатоз	13/27,1	7/31,8	0,684	0,049
Перигепатоцелюлярний фіброз	34/70,8	18/81,8	0,329	0,117
Перивенулярний фіброз	23/47,9	13/59,1	0,385	0,104
Перипортальний фіброз	17/35,4	17/77,3	< 0,001	0,389**
Портальний фіброз	23/47,9	15/68,2	0,114	0,189
Мостоподібний фіброз	4/8,3	9/40,9	< 0,001	0,389**
Перидуктулярний фіброз	—	6/27,3	< 0,001	0,452**
Тільця Mallory	—	16/72,7	< 0,001	0,804**
Ступінчасті некрози	—	14/63,6	< 0,001	0,739**
Лімфоцитарна інфільтрація портальних трактів і вогнищ некрозу	—	19/86,4	< 0,001	0,902**
Лейкоцитарна інфільтрація портальних трактів і вогнищ некрозу	—	11/50,0	< 0,001	0,638**
Виражена білкова дистрофія паренхіми печінки	9/18,8	10/45,5	0,020	0,279*
Цитоплазматичний холестаз	—	6/27,3	< 0,001	0,452**

**Примітки:** r<sub>s</sub> — коефіцієнт кореляції Спірмена між стадією захворювання і морфологічною ознакою; значимість коефіцієнта кореляції: \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,001.

від ІМТ: коефіцієнти кореляції при НАСП — r<sub>s</sub> = 0,798 (p < 0,001), при НАСГ — r<sub>s</sub> = 0,678 (p < 0,001).

3. У хворих із НАСП частіше спостерігалися F1 та F2 стадії фіброзу (50,0 %), у той час як у пацієнтів з НАСГ частіше були зареєстровані F2 та F3 стадії фіброзу (77,3 %) (p < 0,05 між групами НАСП і НАСГ). Про наявність помірного взаємозв'язку між стадією ФП і клінічними формами НАЖХП свідчив і вірогідний коефіцієнт кореляції — r<sub>s</sub> = 0,452 (p < 0,001).

4. При збільшенні параметрів ІМТ серед хворих досліджуваних груп поглиблюються фібротичні процеси з наявністю F0 стадії при НМТ у хворих із НАСП до F3 стадії при ОЖ II ст. у пацієнтів з НАСГ. Означені закономірності підтверджені результатами кореляційного аналізу: коефіцієнти кореляції між ІМТ і стадією ФП дорівнюють при НАСП — r<sub>s</sub> = 0,464 (p < 0,001), при НАСГ — r<sub>s</sub> = 0,759 (p < 0,001).

5. При коморбідному перебігу НАЖХП характерним є змішаний тип фіброзу з первинним розвитком перичелюлярного, перисинусоїдального, перивенулярного фіброзу у хворих із НАСП і розвитком при подальшому прогресуванні портального, мостоподібного та в деяких випадках перидуктулярного типу ФП за наявності супутнього ОЖ II ст. у пацієнтів із НАСГ.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні морфологічних особливостей у хворих із коморбідним перебігом НАЖХП залежно від наявності різної патології з боку біліарного тракту.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated June 13, 2005 №271 «On Approval of Protocols for medical care for to Patients in the Field of Gastroenterology». Available from: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20050613\\_271.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050613_271.html). (in Ukrainian).
2. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated August 06, 2014 № 826 «Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) medical care «Non-alcoholic steatohepatitis». Available from: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20141106\\_0826.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20141106_0826.html). (in Ukrainian).
3. Slinchenko NZ. Quick and lasting coloration of connective tissue, hyaline, fibrin and fibrinoid. *Arkhiv patologii*. 1964;2:84. (in Russian).
4. Stepanov YuM, Filippova OYu. Influence of body mass and associated pathology of the biliary tract on the development and progression of lipid disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease combined with obesity. *Modern Gastroenterology*. 2016;4(90):7-15. (in Ukrainian).
5. Filippova OYu. Morphological parameters of non-alcoholic and alcoholic type steatoses in patients with biliary pathology. *World of medicine and biology*. 2011;1(28):107-10. (in Ukrainian).
6. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, Wehmeier KR, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2004 Sep;35(9):1070-82. PMID: 15343508.
7. Chatrath H, Vuppalandhi R, Chalasani N. Dyslipidemia in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2012 Feb;32(1):22-9. doi: 10.1055/s-0032-1306423.
8. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Aug;28(4):637-53. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.008.



9. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2015 Apr 28;7(6):846-58. doi: 10.4254/wjh.v7.i6.846.

10. Filippova A. Non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity: interconnection between body mass, changes of lipid metabolism and concomitant pathology of biliary tract. *EUREKA: Health Sciences*. 2016;4:3-11. doi: 10.21303/2504-5679.2016.00115.

11. WGO Practice Guideline – Obesity. 2011. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/obesity>.

12. Kalsch J, Bechmann LP, Kalsch H, et al. Evaluation of Biomarkers of NAFLD in a Cohort of Morbidly

Obese Patients. *J Nutr Metab*. 2011; 2011:369168. doi: 10.1155/2011/369168.

13. Novakovic T, Mekic M, Smilic L, et. al. Anthropometric and Biochemical Characteristics of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Diagnosed by Non-Invasive Diagnostic Methods. *Med Arch*. 2014 Feb;68(1):22-6. doi: 10.5455/medarch.2014.68.22-26.

14. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBS-VIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997 Mar 22;349(9055):825-32. PMID: 9121257.

Отримано 14.06.2017 ■

Степанов Ю.М.<sup>1</sup>, Филиппова А.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

## Морфологические основы оценки стеатоза, стеатогепатита и фиброза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта

**Резюме.** Цель. Изучение гистопатологических особенностей стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени (ФП) при жировой болезни печени (ЖБП) неалкогольной этиологии и установление наличия взаимосвязей между степенью стеатоза печени, гистологическими маркерами фиброза и увеличением показателей индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 70 больных с неалкогольной ЖБП (НАЖБП), в том числе: 48 больных с НАСП в сочетании с ОЖ (1 группа), 22 больных с НАСГ и ОЖ (2 группа). В зависимости от степени увеличения ИМТ каждая из групп больных с НАСП и НАСГ и сопутствующим ОЖ была распределена на три подгруппы: с ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> — избыточная масса тела; с ИМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> — ОЖ I степени; с ИМТ 35–39,9 кг/м<sup>2</sup> — ОЖ II степени. В гистологической диагностике НАСП/НАСГ, а также для определения стадии ФП использовали критерии METAVIR и BRUNT. **Результаты.** Выяв-

лена зависимость выраженности стеатоза печени у больных с различными клиническими формами ЖБП от ИМТ, что было подтверждено и результатами корреляционного анализа: при НАСП —  $r_s = 0,798$  ( $p < 0,001$ ), при НАСГ —  $r_s = 0,678$  ( $p < 0,001$ ). При увеличении ИМТ у больных усугубляются фиброзные процессы с наличием F0 стадии при избыточной массе тела у больных с НАСП до F3 стадии при ОЖ II ст. у пациентов с НАСГ. Коэффициенты корреляции между ИМТ и стадией ФП при НАСП —  $r_s = 0,464$  ( $p < 0,001$ ), при НАСГ —  $r_s = 0,759$  ( $p < 0,001$ ). **Выводы.** В большинстве случаев НАСП (58,3 %) и НАСГ (45,4 %) был выявлен макровезикулярный стеатоз. У больных с НАСП чаще наблюдались F1 и F2 стадии фиброза (50,0 %), в то время как у пациентов с НАСГ чаще были зарегистрированы F2 и F3 стадии фиброза (77,3 %). При коморбидном течении НАЖБП характерным является смешанный тип ФП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени; стеатоз; стеатогепатит; фиброз печени; ожирение; пункционная биопсия печени

Yu.M. Stepanov<sup>1</sup>, A.Yu. Filippova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

## Morphological basis for the assessment of steatosis, steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity and pathology of the biliary tract

**Abstract. Background.** The purpose was to study the histopathological features of steatosis, steatohepatitis and liver fibrosis in fatty liver disease of non-alcoholic etiology and to establish the linkages between the degree of steatosis, histological markers of fibrosis and increase of body mass index (BMI) in patients with non-alcoholic hepatic steatosis (NAHS) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) associated with obesity and pathology of the biliary tract. **Materials and methods.** The study included 70 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), including 48 individuals with NAHS combined with obesity (group 1), and 22 patients with NASH and obesity (group 2). Depending on the degree of increase in BMI, patients with NAHS, NASH and associated obesity were divided into three groups: BMI 25–29.9 kg/m<sup>2</sup> — overweight; BMI 30–34.9 kg/m<sup>2</sup> — I degree obesity; BMI 35–39.9 kg/m<sup>2</sup> — II degree obesity. For histological diagnosis of NAHS/NASH, as well as to determine the stage of liver fibrosis, we used METAVIR and BRUNT criteria. **Results.** The de-

pendence of the severity of hepatic steatosis on BMI was detected in patients with different clinical forms of fatty liver disease, which was confirmed by the results of correlation analysis: NAHS —  $r_s = 0.798$  ( $p < 0.001$ ), NASH —  $r_s = 0.678$  ( $p < 0.001$ ). With increasing BMI, fibrous processes are exacerbated, from the presence of F0 stage in overweight patients with NAHS to F3 stage in II degree obesity in patients with NASH. The coefficients of correlation between BMI and the stage of liver fibrosis are: in NAHS —  $r_s = 0.464$  ( $p < 0.001$ ), in NASH —  $r_s = 0.759$  ( $p < 0.001$ ). **Conclusions.** In most cases of NAHS (58.3 %) and NASH (45.4 %) macrovesicular steatosis was identified. Patients with NAHS more often had F1 and F2 fibrosis stages (50.0 %), while patients with NASH — F2 and F3 stages of fibrosis (77.3 %). Mixed type of liver fibrosis is characteristic of the comorbid course of NAFLD.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; steatosis; steatohepatitis; liver fibrosis; obesity; liver biopsy